

Extravasatie van adriamycine naast een port-a-cath, leidende tot verlies van een borst

Auteurs A.W.J.M. Glaudemans, J. van Aken, A.M. Zeillemaker, J.J. Bonenkamp en Th. Wobbes

Trefwoorden Adriamycine; extravasatie; ulceratie; ablatio mammae

Samenvatting

Adriamycine is een cytotoxisch anthracycline, dat wordt toegepast bij verschillende maligne tumoren. Een gevreesde complicatie hiervan is de accidentele extravasatie tijdens intraveneuze toediening. In deze casus wordt de ziektegeschiedenis van een patiënte met gemeta-

staseerd mammacarcinoom gepresenteerd, bij wie extravasatie van adriamycine uit de port-a-cath leidde tot ulceratie en necrose van een mamma. Dit maakte uiteindelijk een ablatio mammae noodzakelijk.

(*Ned Tijdschr Oncol* 2004;1(1):21-23)

Inleiding

Adriamycine is een cytotoxisch anthracycline, dat wordt toegepast bij verschillende gemetastaseerde maligne tumoren, zowel carcinomen als sarcomen. Bij patiënten met een mammacarcinoom wordt adriamycine zowel in eerstelijns- als tweedelijns therapie toegediend. Een gevreesde lokale complicatie van adriamycine en andere anthracyclines is accidentele extravasatie, die kan leiden tot ernstige lokale toxiciteit. Progressieve weefselnecrose geeft intense pijn, chronische ulceratie en zelfs weefselverlies.¹

Ziektegeschiedenis

Een 45-jarige vrouw werd verwezen naar het Universitair Medisch Centrum St Radboud te Nijmegen in verband met extravasatie van toegediende adriamycine. Zij had een jaar daarvoor een borstsparende behandeling ondergaan aan de linkerzijde. De patiënte ontwikkelde echter bot- en levermetastasen. Zij werd hiervoor in eerste instantie met 12 cycli CMF behandeld, wat tot remissie leidde. Vanwege progressie van de metastasen na 12 maanden, werd vervolgens gekozen voor adriamycinemonotherapie. Met het oog op een adequate veneuze toegang werd een port-a-cath systeem aangelegd via de rechter vena subclavia, waarbij de poort in de rechter regio pectoralis werd geplaatst. De dosis van 120 mg adriamycine per keer werd als

een bolus en met de gebruikelijke voorzorgsmaatregelen gegeven. Na een dag ontwikkelde de patiënte pijn en roodheid in de rechter mamma, die gedeeltelijk over de port-a-cath lag. Onder de waarschijnlijkheidsdiagnose extravasatie werd gestart met systemische anti-extravasatietherapie in de vorm van oraal dexamethason. Twee weken later ontwikkelde de patiënte progressieve huidnecrose met beginnende ulceratie (zie *Figuur 1*, pagina 22). De daarop volgende dagen was de ulceratie progressief (zie *Figuur 2*, pagina 22). Daarom werd na een aanvankelijk conservatieve behandeling, besloten een necrotectomie van de rechter mamma te verrichten met behoud van ongeveer de helft van de huid van de mamma (zie *Figuur 3*, pagina 22). In verband met persisterende ulceratie en necrose werd vier dagen later een ablatio van de rechter mamma noodzakelijk. Na twee weken, toen er geen verdere necrose meer optrad, werd het huiddefect bedekt met een vrij huidtransplantaat. Uiteindelijk werd de patiënte in goede conditie uit het ziekenhuis ontslagen. Vanwege progressie van haar ziekte overleed de patiënte uiteindelijk een half jaar later.

Discussie

Extravasatie van anthracyclines is een gevreesde complicatie bij de behandeling van maligne tumoren. Terwijl extravasatie vanuit een perifeer intraveneus



Figuur 1. Een mamma, twee weken na extravasatie van adriamycine uit een port-a-cath.



Figuur 2. Progressieve roodheid en ulceratie van een mamma, vier weken na extravasatie van adriamycine uit een port-a-cath.

infuus al langer bekend is, werd de hierboven beschreven patiënte behandeld na extravasatie van adriamycine vanuit een port-a-cathysysteem. De uiteindelijke oorzaak van de extravasatie is niet achterhaald. De port-a-cath bleek na onderzoek door de fabrikant goed te functioneren. Uiteindelijk leidde de extravasatie van adriamycine tot verlies van het omringende weefsel, in dit geval een borst.

De vroege behandeling van extravasatie van anthracycline is controversieel. In eerste instantie moet geprobeerd worden om de anthracycline te aspireren. Applicatie van ijs gedurende de volgende 24 uur wordt daarbij geadviseerd. Directe toediening van corticosteroiden zoals dexamethason leidt tot enig succes door een verminderde ontstekingsreactie en necrose.² Echter, tot nu toe blijft lokale hypothermie en uitgebreid chirurgisch debridement de geadviseerde behandeling.³ Slechts één studie beschrijft het gebruik van een antidotum bij patiënten met extravasatie van een anthracycline. Het gebruik van 'granulocyte-macrophage-colony stimulating factor' (GM-CSF) leek klinisch effectief. Dit werd echter slechts bij drie patiënten bestudeerd. Meer onderzoeken met meer patiënten zullen uitgevoerd moeten worden om het eventueel gunstige effect van GM-CSF te kunnen bevestigen.⁵ Een aantal dierexperimenten is uitgevoerd, waarvan de resultaten de ervaringen met andere antidota beschrijven. Het effect van katalytische inhibitors van topoisomerase II, zoals dexrazoxane is onderzocht, aangezien alle anthracyclines topoisomerase II inhiberen. Op basis van dierexperimenten worden goede resultaten gezien met deze systemisch gegeven topoisomerase II inhibitor dexrazoxane, dat een nieuwe niet-toxische benadering in de behandeling van accidentele extravasatie geeft.

Dexrazoxane zou gegeven moeten worden binnen drie uur na de extravasatie van anthracycline om nog steeds een beschermend effect te hebben.¹

Uit eerdere onderzoeken is gebleken dat dapsone een remmende werking heeft op leukocyten. Het is bewezen dat het ontstekingsverschijnselen effectief kan verminderen. Dapsone interfereert met het myeloperoxidase halidegemedieerde cytotoxisch systeem bij leukocyten, waardoor suppressie optreedt van niet-specifieke inflammatie. Het is tevens een soort 'vanger' van toxische zuurstofradicalen. In een dierexperiment werden ratten intradermaal geïnjecteerd met adriamycine. De resultaten lieten zien dat oraal gegeven dapsone een positief effect had op het genezen van ulceraties als gevolg van extravasatie.⁷

In een ander dierexperiment werd in een extravasatiemodel van ratten een vergelijking gemaakt tussen het effect van infiltratie met een fysiologische zoutoplossing, met vitamine C, wegzuigen van het extravasaat, en vroege chirurgische excisie. De resultaten steunden de hypothese dat na extravasatie, het wegzuigen van het extravasaat en het wegwassen met een fysiologische zoutoplossing of vitamine C de uitbreiding van de necrose beperkt.⁴

Op grond van een ander onderzoek met een rattenmodel beweren anderen dat lokale infiltratie met



Figuur 3. Het resultaat na necrotomie van een mamma.

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Adriamycine dient altijd met veel zorgvuldigheid toegediend te worden.
2. Indien er extravasatie optreedt van adriamycine is de behandeling tot nu toe als volgt:
 - direct koelen met nat verband of ijspakken;
 - toedienen van dexamethason.
3. Indien er desondanks ulceratie of necrose optreedt, is uitgebreide chirurgische excisie aangewezen.

een fysiologische zoutoplossing, heparine, en vooral hyaluronidase een duidelijk reducerend effect zou hebben op de grootte van de zich ontwikkelende ulcera. Het mechanisme van het effect van hyaluronidase wordt waarschijnlijk veroorzaakt door de mogelijkheid van hyaluronidase om tijdelijk de viscositeit van de hyalurinezuurcomponent van de celmembraan te verlagen. Hierdoor zal een grotere diffusie van adriamycine in het omringende weefsel kunnen plaatsvinden, waardoor de lokale concentratie van adriamycine wordt verlaagd.³

Conclusie

De behandeling die nu nog de voorkeur heeft in geval van extravasatie van anthracyclines, is lokale hypothermie en chirurgische excisie. Meer onderzoek bij patiënten is noodzakelijk om inzicht te krijgen of andere antidota betere resultaten geven dan, of een additief effect hebben op, deze behandeling.

Referenties

1. Langer SW, Sehested M, Jensen PB. Treatment of anthracycline extravasation with dexrazoxane. *Clin Cancer Res* 2000;6:3680-86.
2. Cox RF. Managing skin damage induced by doxorubicin hydrochloride and daunorubicin hydrochloride. *Am J Hos Pharm* 1984;41:2410-4.
3. Disa JJ, Chang RR, Muccis SJ, Goldberg NH. Prevention of Adriamycin-Induced Full-Thickness Skin Loss Using Hyaluronidase Infiltration. *Plast Reconstr Surg* 1998;101:370.
4. Yilmaz M, Demirdover C, Mola F. Treatment options in extravasation injury: An experimental study in rats. *Plast Reconstr Surg* 2002;109:2418-23.
5. Ulutin HC, Güden M, Dede M, Pak Y. Comparison of granulocyte-colony stimulating factor and granulocyte macrophage-colony stimulating factor in the treatment of chemotherapy extravasation ulcers. *Eur J Gynaec Oncol* 2000;6:613-5.
6. Lokich J. Doxil extravasation injury: A case report. *Ann Oncol* 1999;10:735-6.

7. Sommer NZ, Bayati S, Neumeister M, Brown R. Dapsone for the treatment of doxorubicin extravasation injury in the rat. *Plast Reconstr Surg* 2002;109:2000-4.

8. Rudolph R, Larson DL. Etiology and treatment of chemotherapeutic agent extravasation injuries: a review. *J Clin Oncol* 1987;5:1116-26.

9. Loth TS, Eversmann WW. Treatment methods for extravasations of chemotherapeutic agents: a comparative study. *J Hand Surg* 1986;11a:388-95.

Ontvangen 27 augustus 2003, geaccepteerd 24 december 2003

Correspondentieadres

Drs. A.W.J.M. Glaudemans, arts-assistent
Mevr. dr. A.M. Zeillemaker, chirurg
Dr. J.J. Bonenkamp, chirurg
Prof. dr. Th. Wobbles, chirurg-oncoloog

Universitair Medisch Centrum St Radboud
Locatie Heelkunde
Postbus 9101
6500 HB NIJMEGEN
Tel. : 024-3616420
Fax : 024-3540501
E-mail: t.wobbles@chir.umcn.nl

Drs. J. van Aken, internist

Ziekenhuis Gelderse Vallei
Afdeling Inwendige geneeskunde
Postbus 9025
6710 HN EDE

Correspondentie graag richten aan de laatste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: geen gemeld.